



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

Recorrência De Tromboembolismo Pulmonar Varfarina *versus* Rivaroxabano Estudo Retrospetivo

Ana Catarina Soares Rodrigues Cordeiro

Novembro, 2016



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

Recorrência De Tromboembolismo Pulmonar Varfarina *versus* Rivaroxabano Estudo Retrospetivo

Ana Catarina Soares Rodrigues Cordeiro

Orientador:

Dr. Pedro Correia Azevedo

Novembro, 2016

Abreviaturas

DM 2 – diabetes *mellitus* tipo 2

DOACs – *direct oral anticoagulants* (anticoagulantes orais diretos)

DPOC – doença pulmonar obstrutiva crónica

Fator Xa – fator X ativado

FML – Faculdade de Medicina de Lisboa

HGO – Hospital Garcia de Orta

HTA – hipertensão arterial

IMC – índice de massa corporal

INR - *international normalized ratio* (coeficiente internacional normalizado)

TEP – tromboembolismo pulmonar

TEV – tromboembolismo venoso

TVP – trombose venosa profunda

TTR – *time in therapeutic range* (tempo no intervalo terapêutico)

Resumo

Introdução: Este trabalho teve como objetivo comparar as recorrências de TEP nos doentes com o diagnóstico de TEP medicados inicialmente com varfarina ou rivaroxabano. Assim, pretendeu-se testar a afirmação que, de acordo com os estudos realizados, os anticoagulantes orais diretos são não-inferiores à varfarina.

Materiais e métodos: Foram analisados 108 doentes da base de dados da consulta de Tromboembolismo Venoso/ Medicina Interna do HGO. As recorrências de TEP foram analisadas e os doentes caracterizados com base em características demográficas, antecedentes, fatores de risco e características da doença. A análise estatística foi efetuada com recurso ao software IBM®SPSS® versão 22.

Resultados: Apenas foram registadas duas recorrências até aos três meses, o que não permitiu comparar a eficácia dos dois fármacos. Até aos seis meses 12% dos doentes recorreram: do grupo medicado inicialmente com varfarina verificaram-se 8,2% de recorrências, contra 15,3% do grupo inicialmente medicado com rivaroxabano. A varfarina obteve melhores resultados em todas as análises subsequentes, à exceção de: género masculino, doentes sem trombofilia, doentes com dislipidémia e doentes sem TVP anterior. De realçar o género feminino onde não existiram recorrências no grupo da varfarina, contra 21,1% no grupo do rivaroxabano. Os doentes que realizaram *switch* de varfarina para rivaroxabano apresentaram maus resultados em variados grupos.

Discussão: O grupo de doentes que realiza *switch* é o que apresenta mais recorrências, sendo recomendável um estudo dirigido a este grupo. Entre os dois fármacos, a varfarina revelou-se, de um modo geral, superior ao rivaroxabano, contrariando a bibliografia que aponta este fármaco como sendo não inferior à terapêutica clássica.

Palavras-chave: Tromboembolismo Pulmonar, Rivaroxabano, Varfarina, Terapêutica

O trabalho exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Introduction: The aim of this work was to compare pulmonary thromboembolism recurrences in patients to whom was prescribed warfarin and rivaroxaban. According to different studies, the direct oral anticoagulants are non-inferior to warfarin.

Materials and methods: 108 patients from Garcia de Orta Hospital database were analyzed. The recurrences of pulmonary thromboembolism were noted and the patients characterized according to personal, demographic and disease related data. IBM®SPSS® 22 software was used to do the statistical analysis.

Results: There were only two recurrences until three months after the index event which unable the comparison between therapies.

Until six months after the index event, 12% of the patients fell back on. From those using warfarin, 8,2% had a new event against 15,3%, using rivaroxaban. Warfarin achieved better results in all groups except in males, patients without thrombophilia, patients with dyslipidemia and patients without prior deep venous thrombosis. In the female group, there weren't any recurrences using warfarin despite 21,1% with rivaroxaban. Patients who switched from warfarin to rivaroxaban presented worse outcomes in several groups.

Discussion: Patients who switched therapies are the group with higher recurrences and, for that reason, a more directed study is recommended. Between both drugs, warfarin revealed itself superior to rivaroxaban, contradicting the bibliography that stands rivaroxaban to be non-inferior to the classic therapy.

Keywords: Pulmonary thromboembolism, Rivaroxaban, Warfarin, Therapy

Índice

Abreviaturas.....	3
Resumo.....	4
Introdução.....	7
Material e métodos.....	9
Resultados.....	11
Caracterização da amostra.....	11
Recorrências.....	11
Aos três meses:	12
Aos seis meses:.....	12
Discussão.....	16
Agradecimentos	20
Bibliografia	21
Anexos.....	24

Introdução

O Tromboembolismo Pulmonar (TEP) é uma patologia que se insere no grupo do Tromboembolismo Venoso (TEV), juntamente com a Trombose Venosa Profunda (TVP). É a terceira causa de morte cardiovascular mais frequente¹ e a primeira causa de morte prevenível entre os doentes hospitalizados².

O TEV tem tendência a recorrer, principalmente se se tratar de um incidente idiopático ou na presença de uma patologia protrombótica não modificável³. Os doentes que têm um primeiro episódio de TEV apresentam um risco acrescido de recorrência face à população em geral. Este risco é superior no sexo masculino, no caso de eventos de causa idiopática, nas mulheres que utilizam anticonceptivos orais e nos doentes com dois ou mais fatores de risco protrombóticos⁴.

A anticoagulação é a abordagem terapêutica de primeira linha para qualquer tipo de TEV (agudo, subagudo ou crónico) num período mínimo de três meses. Tendo presente que a maioria do tratamento é realizada em ambulatório, com tendência à alta precoce em doentes devidamente estratificados, a via de administração oral é a preferível, não só pela sua comodidade como também pelos menores custos associados. Desta maneira, os antagonistas da vitamina K (varfarina e acenocumarol) e os anticoagulantes orais diretos (DOACs) são hoje as opções de tratamento anticoagulante preferíveis no tratamento do TEV⁵.

A varfarina (antagonista da vitamina K), um fármaco com eficácia e segurança comprovada, foi, até recentemente, o anticoagulante de eleição no tratamento de TEV. No entanto, não apresenta um efeito antitrombótico imediato, tendo que ser administrada concomitantemente com heparina de baixo peso molecular nos primeiros cinco dias, ou até atingir INR (*International Normalized Ratio*) alvo⁶. Para além disso é uma terapêutica que necessita de monitorização frequente da coagulação, por via do INR, com ajustes de dose dependentes deste valor, sendo ainda influenciada por inúmeros fatores, nomeadamente, outra terapêutica em curso. Tendo em conta estas limitações, surgiram os anticoagulantes orais diretos (DOACs) que são administrados numa dose fixa sem necessidade de medições ou ajustes de dose^{7 8}). Este novo grupo de fármacos apresenta eficácia não inferior ao tratamento anterior, com melhor perfil de segurança, nomeadamente taxas inferiores de hemorragia⁹.

O rivaroxabano é um dos DOACs que atua como inibidor do fator X ativado (fator Xa) da cascata da coagulação, apresentando uma taxa de recorrência e hemorragia semelhantes à terapêutica tradicional com varfarina¹⁰. Este fármaco está associado a um tempo de internamento inferior à terapêutica com antagonistas da vitamina K¹¹ diminuindo, conseqüentemente, os custos associados ao tratamento¹².

A duração global do tratamento anticoagulante é influenciada pela recorrência da doença que apresenta valores entre 0,6% e 5% até três meses após o primeiro evento, apresentando um maior risco nos primeiros seis meses e doze meses, com recorrências (cumulativas) entre 4,1% e 10,1% e entre 5.6% e 12.9%, respetivamente¹³.

Tendo em conta o elevado número de recorrências de TEV é importante comparar as duas terapêuticas de modo a confirmar se os anticoagulantes orais diretos, mais concretamente o rivaroxabano, são não-inferiores à terapêutica com varfarina na profilaxia secundária do TEV, comparando posteriormente os resultados com os estudos realizados. Foi com este objetivo que se realizou o presente estudo, promovendo uma comparação de eficácia entre ambas as terapêuticas (sob a forma de número de recorrências) diferenciando grupos etários, géneros, bem como diferentes fatores de risco.

Material e métodos

A amostra foi recolhida na base de dados da consulta de TEV / Medicina Interna do Hospital Garcia de Orta. Foram apenas incluídos doentes que tiveram a primeira consulta entre 1 de janeiro de 2014 e 30 de julho de 2015, de modo a ter uma janela de evolução de pelo menos seis meses. Foram incluídos os doentes com INR terapêutico, ou seja, com valores entre 2 e 3, e um valor de TTR (*time in therapeutic range*) acima dos 70%¹⁴. Excluíram-se os doentes que apresentavam recorrências e não um primeiro diagnóstico. Foram igualmente excluídos do estudo doentes que tivessem realizado esquemas terapêuticos diferentes da varfarina ou rivaroxabano.

Caracterizaram-se os doentes segundo o género, idade (diferenciando aqueles que têm mais de 50 anos e os que têm idade inferior ou igual a 50 anos), regime terapêutico (ambulatório ou internamento), se o TEP foi provocado ou idiopático e se existiam fatores de risco associados.

O TEP provocado define-se como sendo diagnosticado num doente com fatores de risco temporários (presentes nos três meses prévios ao diagnóstico) como cirurgia, trauma, imobilização, gravidez, história de terapia hormonal (de substituição ou contraceptiva) e neoplasia¹⁵.

Os fatores de risco pesquisados foram a existência de trombofilia^{16 17 18}; neoplasia ativa; história familiar¹⁹; hipertensão arterial (HTA); diabetes *mellitus* tipo 2 (DM 2); dislipidémia; excesso de peso [IMC (índice de massa corporal) >25]; TVP (que é um antecedente pessoal trombótico, podendo estar associado a um estado pro-trombótico prévio); doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (tendo em conta que está associada a uma maior mortalidade em doentes que apresentam um episódio de tromboembolismo, mesmo com um aumento da dose anticoagulante)²⁰ e utilização de pílula contraceptiva²¹.

A amostra caracterizou-se, igualmente, com base nos exames complementares de diagnóstico relevantes para esta patologia tais como: d-dímeros (considerados positivos quando têm um valor superior a 500µg/l), eco-doppler dos membros inferiores (utilizado na pesquisa de TVP), e cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão (no sentido de identificar um defeito de perfusão face à ventilação, sequelar ou de novo)²². Todas as recorrências foram comprovadas com defeitos de perfusão de novo na cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão.

A caracterização da amostra apoiou-se em tabelas de frequência absoluta e relativa, conjuntas e condicionais. Foram realizados testes de homogeneidade. O teste utilizado

para comparar proporções em tabelas de dupla entrada foi o teste exato de Fisher e a sua extensão para tabelas de mais de duas linhas ou colunas (extensão de Freedman-Halton). O nível de significância estatística considerado foi 5%. Toda a análise de dados foi feita com recurso ao software de tratamento de dados IBM®SPSS® versão 22.

Resultados

Caracterização da amostra

Foram analisados 108 doentes com mais de 18 anos, seguidos na consulta de TEV/ Medicina Interna do HGO entre 1 de janeiro de 2014 e 30 de junho de 2015, com o diagnóstico de TEP. Estes doentes apresentaram uma média de idades de 62 anos (DP 16,73) sendo 37% (40) do sexo masculino. Do total, 26,9% (29) apresentaram TEP provocado e 73,1% (79) TEP idiopático. A maioria - 75,9% (82) - foi tratada em regime de internamento, sendo que os restantes foram tratados em ambulatório.

Caracterizando a amostra em termos de fatores de risco cardiovascular: 54,6% (51) eram hipertensos, 17,6% (19) diabéticos, 33,3% (36) apresentavam dislipidémia e 14,8% (16) tinham excesso de peso. De referir ainda que 22,2% (24) tinham diagnóstico de TVP previamente ao diagnóstico de TEP e que 8,3% (9) têm DPOC de etiologia tabágica.

Tabela 1: Caracterização da amostra

Parâmetro	% (n)
Média de Idades	62 anos
Género	
Masculino	37% (40)
Feminino	63% (68)
Origem do TEP	
Provocado	26,9% (29)
Idiopático	73,1% (79)
Regime de Tratamento	
Internamento	75,9% (82)
Ambulatório	24,1% (26)
HTA	54,6% (51)
DM 2	17,6% (19)
Dislipidémia	33,3% (36)
Excesso de Peso	14,8% (16)
TVP prévia	22,2% (24)
DPOC	8,3% (9)

Recorrências

Os doentes foram seguidos após o primeiro diagnóstico de TEP e observados aos três meses e aos seis meses. Nestes dois momentos foram registados aqueles que apresentavam achados consistentes com reaparecimento da doença e caracterizados tendo em conta diversos fatores apresentados abaixo. Identificaram-se quinze recorrências: dois doentes até aos três meses após o evento índice e treze doentes até aos seis meses após o evento índice.

Aos três meses:

Dos dois doentes que recorreram até aos três meses: um doente era do género feminino, tinha 28 anos e apresentava TEP periférico associado a história de trombofilia prévia, sendo tratada em ambulatório e recorrendo aos dois meses de rivaroxabano (fez um mês de varfarina mas houve necessidade de alterar para rivaroxabano por hemorragia menstrual abundante), ficou com defeito segmentar de perfusão no pulmão direito como sequela.

O segundo doente era do género masculino, tinha 75 anos e apresentava TEP periférico idiopático, sendo tratado em internamento e recorrendo ao fim de um mês de rivaroxabano (fez dois meses de varfarina mas houve necessidade de alterar para rivaroxabano por comodidade terapêutica), apresentava história familiar de TEP, dislipidémia e HTA.

Tabela 2: Caracterização da amostra aos 3 meses

Parâmetro	Recorrência	
	<i>Sim</i> n (%)	<i>Não</i> % (n)
Número de doentes	1,9% (2)	98,1% (106)
Média de Idades	52,07	61,74
Género		
Masculino	2,5% (1)	97,5% (39)
Feminino	1,5% (1)	98,5% (67)
Origem do TEP		
Provocado	3,4% (1)	96,6% (28)
Idiopático	1,3% (1)	98,7% (78)
Regime de Tratamento		
Internamento	1,2% (1)	98,8% (81)
Ambulatório	3,8% (1)	96,2% (25)
HTA	2% (1)	98% (50)
DM 2	0%	100% (19)
Dislipidémia	0%	97,2% (35)
Excesso de Peso	0%	100% (16)
TVP prévia	0%	100% (24)
DPOC	0%	100% (9)

Aos seis meses:

Existiram mais casos de recorrência da doença entre os doentes que mantiveram a terapêutica anticoagulante até aos seis meses (8,3%) do que entre os que terminaram previamente a terapêutica, ou seja, aqueles que, aquando da recorrência se encontravam sem medicação (3,7%).

Os doentes que fizeram terapêutica com varfarina apresentaram, em termos relativos, a taxa de recorrência mais baixa (8,2%), seguida do grupo medicado com

rivaroxabano (15,7%). A terapêutica menos eficaz foi a utilização de varfarina seguida, por *switch*, de rivaroxabano, com uma recorrência de 20%, embora a diferença não seja estatisticamente significativa ($p=0,261$).

Tabela 3: Recorrência entre os 3 e os 6 meses tendo em conta as diferentes terapêuticas.

			A 6 meses				
			Total	Varfarina	Rivaroxabano	Irregulares	valor-p
Recorrência	Não recorre	88% (95)	91,8% (56)	84,4% (27)	80% (12)	0,261	
	Recorre	12% (13)	8,2% (5)	15,3% (5)	20% (3)		

Relativamente ao género (Tabela 4), de realçar a ausência de recorrências entre as mulheres com terapêutica apenas de varfarina enquanto que, com rivaroxabano, existiram melhores resultados no género masculino, com apenas uma recorrência. O primeiro caso é o único resultado estatisticamente significativo, com um valor $p=0,01$.

Como também se pode observar na tabela 4, na totalidade dos doentes, existiram mais recorrências relativas na faixa etária inferior ou igual a 50 anos (20,7% *versus* 8,9%, $p=0,106$), sendo que a varfarina apresentou resultados ligeiramente melhores neste grupo (7,1%).

Tabela 4: Comparação de recorrências entre diferentes terapêuticas, tendo em conta o género e a idade.

				A 6 meses				
				Total	Varfarina	Rivaroxabano	Irregulares	valor-p
Género	Feminino	Não recorre	89,7%(61)	100%(40)	78,9%(15)	66,7%(6)	0,01	
		Recorre	10,3% (7)	0%	21,1% (4)	33,3% (3)		
	Masculino	Não recorre	85% (34)	76,2 (16)	92,3% (12)	100% (6)	0,402	
		Recorre	15% (6)	23,8% (5)	7,7% (1)	0%		
Idade	<= 50 anos	Não recorre	79,3% (23)	92,9% (13)	66,7% (6)	66,7% (4)	0,239	
		Recorre	20,7% (6)	7,1% (1)	33,3% (3)	33,3% (2)		
	>50 anos	Não recorre	91,1% (72)	91,5% (43)	91,3% (21)	88,9% (8)	1,0	
		Recorre	8,9% (7)	8,5% (4)	8,7% (2)	11,1% (1)		

Entre os que têm trombofilia, o rivaroxabano teve o pior resultado, com 50% de recorrências.

Tabela 5: Comparação de recorrências entre diferentes terapêuticas, tendo em conta a presença de trombofilia.

				A 6 meses				
				Total	Varfarina	Rivaroxabano	Irregulares	valor-p
Trombofilia	Não	Não recorre	89,5% (85)	91,1% (51)	92,3% (24)	76,9% (10)	0,273	
		Recorre	10,5% (10)	8,9% (5)	7,7% (2)	23,1% (3)		
	Sim	Não recorre	76,9% (10)	100% (5)	50% (3)	100% (2)	0,213	
		Recorre	23,1% (3)	0%	50% (3)	0%		

No que diz respeito a fatores de risco não se registaram alterações clinicamente relevantes entre terapêuticas na presença de história familiar, DM 2, excesso de peso, DPOC e utilização da anticonceção oral (tabela em anexo). Nos doentes com dislipidemia, aqueles que estavam medicados com varfarina, tiveram mais recorrências (17,3%, n=4) comparativamente aos medicados com rivaroxabano (apenas um indivíduo). Nos doentes com diagnóstico prévio de TVP, tal como é visível na tabela 6, existiram maior número de recorrências (33,3%) quando comparado com os que não tinham este diagnóstico prévio (6%), valor p=0,001. O rivaroxabano foi menos eficiente nestes casos, com 36,4% de recorrências em comparação com 22,2% da varfarina.

Tabela 6: Comparação de recorrências entre diferentes terapêuticas, tendo em conta a presença de dislipidemia e de diagnóstico prévio de TVP.

A 6 meses							
Total				Varfarina	Rivaroxabano	Irregulares	valor-p
Dislipidémia	Não	Não recorre	88,9% (64)	97,4% (37)	82,6% (19)	72,7% (8)	0,20
		Recorre	11,1% (8)	2,6% (1)	17,4% (4)	27,3% (3)	
	Sim	Não recorre	86,1% (31)	82,6% (19)	88,9% (8)	100% (4)	1,0
		Recorre	13,9% (5)	17,4% (4)	11,1% (1)	0%	
TVP	Não	Não recorre	94% (79)	94,2% (49)	95,2% (20)	90,9% (10)	0,816
		Recorre	6% (5)	5,8% (3)	4,8% (1)	9,1% (1)	
	Sim	Não recorre	66,7% (16)	77,8% (7)	63,6% (7)	50% (2)	0,623
		Recorre	33,3% (8)	22,2% (2)	36,4% (4)	50% (2)	

Relativamente a exames complementares de diagnóstico: d-dímeros após suspensão da terapêutica, ecodoppler venoso dos membros inferiores e cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão, não se obtiveram dados clinicamente relevantes comparando as diferentes terapêuticas (tabelas em anexo).

Discussão

Este estudo teve como objetivo comparar a eficácia do tratamento do TEP com rivaroxabano (inibidor direto do factor Xa) em relação com a terapêutica com varfarina. Segundo diversos estudos e meta análises realizadas, os DOACs são não-inferiores à terapêutica com antagonistas da vitamina K^{23 24}. De modo a testar esta afirmação foi comparada a recorrência de TEP após um primeiro episódio. Observou-se se os doentes tinham recorrido num período de três e seis meses após o diagnóstico.

As recorrências registadas aos três meses foram insignificantes, apenas 1,9% (n=2), contrariamente aos 8% espectáveis segundo a bibliografia²⁵, estes números não permitiram a extrapolação de conclusões relativamente à eficácia de um fármaco em relação a outro. Os doentes que recorreram, neste período, medicaram-se inicialmente com varfarina, fazendo um *switch* para rivaroxabano: este grupo é denominado como irregulares no presente trabalho, a maioria dos doentes deste grupo realizou *switch* por comodidade terapêutica, ou seja, por ter uma dose fixa e não ser necessária a monitorização do INR. Não existindo nenhum estudo relevante sobre a recorrência neste grupo de doentes que, com a entrada dos DOACs no mercado, é cada vez maior, seria importante estudar até que ponto essa alteração é benéfica para os doentes e qual o risco de recorrência que lhe está associada, quando comparado com a manutenção de varfarina. Os dados recolhidos foram inconclusivos relativamente a este ponto. Salienta-se como limitação o fator de confundimento, sendo o exato momento da recorrência difícil de avaliar – durante tratamento com varfarina ou DOAC. Mais ainda o facto de não ter sido possível avaliar a *compliance* dos doentes com os DOACs, fármacos mais caros que a varfarina, e da necessidade de renovação mensal de prescrição pela impossibilidade de prescrição em receita tripla.

Até aos seis meses é espectável uma recorrência entre 7% a 10%^{25 13}. No presente estudo registaram-se 12%. Paradoxalmente, as recorrências dos doentes que mantiveram o tratamento aos 6 meses foram superiores aos que tinham interrompido o mesmo aos 3 meses. Este facto pode ser justificado devido à sobreposição de casos clínicos mais graves, que justificaram uma continuação do tratamento, sendo doentes que teriam intrinsecamente mais probabilidade de recorrer, independentemente do fármaco utilizado.

O estudo EINSTEI-PE³ utiliza uma margem de 2% ao comparar as recorrências verificadas entre varfarina e rivaroxabano. De acordo com os dados recolhidos no

presente estudo, a varfarina apresentou menos sete pontos percentuais em termos de recorrência relativamente ao rivaroxabano, ou seja, apesar de não ser uma diferença com valor estatístico significativo, a terapêutica com varfarina apresentou melhores resultados. De realçar que o grupo dos irregulares (que fizeram o *switch* de varfarina para rivaroxabano) apresentou o pior resultado, com 20% de recorrências, o que reforça a ideia transmitida anteriormente sobre a necessidade de um maior estudo destes casos em que é realizado *switch* de terapêutica.

A probabilidade de recorrência é mais elevada nos homens do que nas mulheres¹⁰ e o mesmo é comprovado neste estudo. No entanto, no grupo do género feminino, foi possível constatar uma diferença marcada de eficácia entre a varfarina, com 0% de recorrências, e rivaroxabano com 21%, sendo um achado com valor estatístico significativo (valor- $p < 0,05$). Podemos colocar como hipótese interações entre o rivaroxabano e a progesterona e/ou estrogénio, apesar dos estudos sugerirem que a terapêutica hormonal não está associada com aumento da recorrência, terapêutica esta que está associada a um aumento do valor das referidas hormonas²⁶. Por outro lado, o rivaroxabano demonstrou eficácia superior no sexo masculino, sendo uma evidência com menor força clínica e estatística do que a anterior.

No que diz respeito à idade, é expectável que os valores de recorrência sejam mais elevados em faixas etárias mais avançadas^{27 13} ao contrário do que sugere o presente estudo, provavelmente devido ao reduzido tamanho da amostra. Os resultados obtidos não foram passíveis de interpretação numa perspetiva comparativa entre terapêuticas.

Alguns dos fatores importantes para que exista um estado de hipercoagulabilidade são alterações hereditárias como o fator V de Leiden, deficiência na proteína C ou S, entre outros²⁸. Estas alterações tornam a recorrência de TEP mais provável, tal como verificado nos dados recolhidos, em que 23% dos doentes com trombofilia recorreram, comparando com os 10% daqueles que não tinham este fator de risco associado. Podemos observar que o rivaroxabano teve uma eficácia menor neste grupo de doentes quando comparado com a varfarina, com uma diferença de 50% recorrências para 0%, respetivamente. Este resultado contraria os dados da bibliografia que, apesar de apontar para a necessidade de um estudo mais robusto nesta área, apresenta *outcomes* positivos no que diz respeito à utilização de DOACs em doentes com trombofilia²⁹, por outro lado, o rivaroxabano não altera o estudo da resistência da proteína C ativada, tal como acontece com a varfarina³⁰.

Um fator de risco para a ocorrência de um fenómeno protrombótico é a história pessoal de tromboembolismos anteriores³¹. Assim, podemos constatar que os doentes com antecedentes de TVP apresentaram 33% de recorrências em comparação com 6% daqueles que não tinham episódios anteriores. Uma vez mais, a varfarina demonstrou resultados superiores com 22% de recorrências contra 36% do grupo do rivaroxabano. De realçar que o grupo dos irregulares apresentou 50% de recorrências dentro deste grupo de risco, possivelmente porque a alteração da terapêutica provoca um menor estado de hipocoagulabilidade, sendo importante um estudo mais alargado temporalmente para inquirir se a longo prazo esse efeito é dissipado.

Como limitações deste estudo aponta-se: estarmos perante uma amostra reduzida, tendo-se assumido que a terapêutica foi dada de um modo não-preferencial aos doentes, ou seja, a distribuição do fármaco teve um fator aleatório associado que, não sendo o cenário ideal, não invalidou a comparação entre os três grupos de doentes; ser um estudo retrospectivo e não um estudo duplamente cego; o seguimento ter sido feito aos três e seis meses quando a maior incidência de recorrência ocorre até aos doze meses após o primeiro episódio de tromboembolismo. Esta última limitação temporal na avaliação da amostra prende-se com a impossibilidade de estender mais tempo o estudo para ser possível uma colheita fidedigna dos dados, tendo em conta que o rivaroxabano é um fármaco relativamente novo no mercado - visava-se assim uma amostra equilibrada dos dois fármacos, pelo que foi necessário selecionar apenas casos a partir de 2014 e, devido a esta limitação, apenas foi possível realizar um seguimento de seis meses de todos os doentes. Por último, salienta-se como limitação o possível fator de confundimento, sendo o exato momento da recorrência difícil de avaliar – durante tratamento com varfarina *versus* rivaroxabano. De notar ainda que não foi possível avaliar a adesão terapêutica dos doentes com sob rivaroxabano, sendo de recordar que este é mais caro que a varfarina, com necessidade de renovação mensal de prescrição pela impossibilidade de prescrição em receita tripla.

Os aspetos positivos a realçar são: a heterogeneidade da amostra permitindo a avaliação de uma extensa paleta de fatores de risco e condições relacionadas, e as questões levantadas por este estudo nomeadamente quanto aos benefícios de alterar a terapêutica após ter iniciado varfarina.

Em conclusão, este estudo contraria a premissa de que o rivaroxabano é não inferior à varfarina e levanta ainda a questão quanto ao benefício dos doentes que alteram o seu esquema terapêutico de varfarina para este DOAC.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, irmãos, avós e tia pela paciência, exemplo, carinho e afeição. Ao João pela dedicação e apoio. Aos meus amigos pelo ânimo, diversão e princípios que me transmitiram. Aos meus orientadores por todo o apoio na realização deste trabalho, pela enorme disponibilidade que demonstraram e pelos ensinamentos que me transmitiram. À minha faculdade por me ter proporcionado a possibilidade de chegar até este momento com a cultura e saber que possuo.

Bibliografia

1. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MB, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-2779. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
2. Cossio MLT, Giesen LF, Araya G, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine-19th Edition. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine-19th Edition*. Vol XXXIII. ; 2015:1842-1843. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.
3. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92(2):199-205. doi:10.3324/haematol.10516.
4. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*. 2005;293(19):2352-2361. doi:10.1001/jama.293.19.2352.
5. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):32-67. doi:10.1007/s11239-015-1317-0.
6. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-94S. doi:10.1378/chest.11-2301.
7. Yeh CH, Gross PL, Weitz JL. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Blood*. 2014;124(7):1020-1028. doi:10.1182/blood-2014-03-563056.
8. Ahrens I, Lip GYH, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2010;104(1):49-60. doi:10.1160/TH09-05-0327.
9. Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman M V. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12(3):320-328. doi:10.1111/jth.12485.
10. Yannoutsos A, Blacher J. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *Sang Thromb Vaiss*. 2012;24(3):105-107. doi:10.1684/stv.2012.0690.
11. Roberts KM, Knight TB, Padilla-Tolentino E, Murthy M, Peterson EJ. Length of Stay Comparison between Rivaroxaban and Warfarin in the Treatment of Pulmonary Embolism: Results from a Real-World Observational Cohort Study. *Thrombosis*. 2015;2015:414523. doi:10.1155/2015/414523.
12. Bookhart BK, Haskell L, Bamber L, Wang M, Schein J, Mody SH. Length of stay and economic consequences with rivaroxaban vs enoxaparin/vitamin K antagonist in patients with DVT and PE: findings from the North American EINSTEIN clinical trial program. *J Med Econ*. 2014;17(10):691-695. doi:10.3111/13696998.2014.946993.
13. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based

cohort study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):761-768.

14. Lader E, Martin N, Cohen G, et al. Warfarin therapeutic monitoring: is 70% time in the therapeutic range the best we can do? *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(4):375-377. doi:10.1111/j.1365-2710.2011.01324.x.
15. Chong L-Y, Fenu E, Stansby G, Hodgkinson S. Management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2012;344:e3979.
16. Nizankowska-Mogilnicka E, Adamek L, Grzanka P, et al. Genetic polymorphisms associated with acute pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Eur Respir J*. 2003;21(1):25-30. doi:10.1183/09031936.03.00034302.
17. Bedenčič M, Božič M, Peternel P, Stegnar M. Major and potential prothrombotic genotypes in patients with venous thrombosis and in healthy subjects from Slovenia. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2008;36(2):58-63. doi:10.1159/000173722.
18. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism: Pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. *Thromb Haemost*. 2001;86(3):809-816. doi:01090809 [pii].
19. Zöller B, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. Family history of venous thromboembolism (VTE) and risk of recurrent hospitalization for VTE: A nationwide family study in Sweden. *J Thromb Haemost*. 2014;12(3):306-312. doi:10.1111/jth.12499.
20. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous Thromboembolism in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Med*. 2012;125(10):1010-1018. doi:10.1016/j.amjmed.2012.03.007.
21. Westhoff CL, Yoon LS, Tang R, Pulido V, Eisenberger A. Risk Factors for Venous Thromboembolism among Reproductive Age Women. *J Women's Heal*. 2016;25(1):63-70. doi:http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2015.5259.
22. Cancer T. L ' Embolie Pulmonaire Fibrino- Cruorique : Fréquence , Physiopathologie , Tableau Clinique et Traitement Espace membre Mots-clés dépistage Cancer du sein Partagez Rejoignez-nous ! 2016:1-14.
23. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Lecumberri R, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014;134(4):774-782. doi:10.1016/j.thromres.2014.06.020.
24. Wu C, Alotaibi GS, Alsaleh K, Linkins L-A, McMurtry MS. Case-fatality of recurrent venous thromboembolism and major bleeding associated with aspirin, warfarin, and direct oral anticoagulants for secondary prevention. *Thromb Res*. 2015;135(2):243-248. doi:10.1016/j.thromres.2014.10.033.
25. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124(12):1968-1975. doi:10.1182/blood-2014-04-571232.
26. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2558-2563. doi:10.1056/NEJMoa032959.

27. Martinelli I, Lensing AWA, Middeldorp S, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood*. 2016;127(11):1417-1425. doi:10.1182/blood-2015-08-665927.
28. Johnson SA, Eleazer GP, Rondina MT. Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Venous Thromboembolism in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(9):1869-1878. doi:10.1111/jgs.14279.
29. Skelley JW, White CW, Thomason AR. The use of direct oral anticoagulants in inherited thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. October 2016. doi:10.1007/s11239-016-1428-2.
30. Goralczyk T, Wojtowicz KB, Undas A. Activated protein C resistance in patients following venous thromboembolism receiving rivaroxaban versus vitamin K antagonists: assessment using Russell viper venom time-based assay. *Blood Coagul Fibrinolysis*. September 2016. doi:10.1097/MBC.0000000000000597.
31. Di Nisio M, van Es N, Buller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet (London, England)*. June 2016. doi:10.1016/S0140-6736(16)30514-1.

Anexos

		A 3 meses			
		Total	Varfarina	DOACs	Irregulares
Recorrência	Não recorre	98,1% (106)	100% (61)	100% (32)	86,7% (13)
	Recorre c/ tratamento	1,9% (2)	0%	0%	13,3% (2)

Tabela 1: Comparação de recorrências entre diferentes terapêuticas até aos 3 meses.

			A 3 meses			
			Total	Varfarina	DOACs	Irregulares
Género	Fem	Não recorre	98,5% (67)	100% (40)	100% (19)	88,9% (8)
		Recorre c/ tratamento	1,5% (1)	0%	0%	11,1% (1)
	Masc	Não recorre	97,5% (39)	100% (21)	100% (13)	83,3% (5)
		Recorre c/ tratamento	2,5% (1)	0%	0%	16,7% (1)
Idade	>= 50 anos	Não recorre	96,6% (28)	100% (14)	100% (9)	83,3% (5)
		Recorre c/ tratamento	3,4% (1)	0%	0%	16,7% (1)
	<50 anos	Não recorre	98,7% (78)	100% (47)	100% (23)	88,9% (8)
		Recorre c/ tratamento	1,3% (1)	0%	0%	11,1% (1)

Tabela 2: Comparação de recorrências entre diferentes terapêuticas, tendo em conta o género e a idade, até aos 3 meses.

			A 3 meses			
			Total	Varfarina	DOACs	Irregulares
Trombofilia	Não	Não recorre	98,9% (94)	100% (56)	100% (26)	92,3% (12)
		Recorre c/ tratamento	1,1% (1)	0	0	7,7 (1)
	Sim	Não recorre	92,3% (12)	100% (5)	100% (6)	50% (1)
		Recorre c/ tratamento	7,7% (1)	0%	0%	50% (1)
Neoplasia Ativa	Não	Não recorre	98% (100)	100% (58)	100% (29)	86,7 % (13)
		Recorre c/ tratamento	2% (2)	0%	0%	13,3 % (2)
	Sim	Não recorre	100% (6)	100% (3)	100% (3)	-
Origem TEP	Provocado	Não recorre	96,6% (28)	100% (14)	100% (11)	75% (3)
		Recorre c/ tratamento	3,4% (1)	0%	0%	25 % (1)
	Idiopático	Não recorre	98,7% (78)	100% (47)	100% (21)	90,9% (10)
		Recorre c/ tratamento	1,3% (1)	0%	0%	9,1% (1)

Tabela 3: Comparação de recorrências entre diferentes terapêuticas, tendo em conta a presença de comorbilidades (trombofilia, neoplasia ativa e origem do tromboembolismo) até aos 3 meses.

			A 3 meses			
			Total	Varfarina	DOACs	Irregulares
História Familiar	Não	Não recorre	99% (99)	100% (57)	100% (30)	92,3% (12)
		Recorre c/ tratamento	1% (1)	0%	0%	7,7% (1)
	Sim	Não recorre	87,5% (7)	100% (4)	100% (2)	50% (1)
		Recorre c/ tratamento	12,5% (1)	0%	0%	50% (1)
HTA	Não	Não recorre	98,2% (55)	100% (24)	100% (20)	91,7% (11)
		Recorre c/ tratamento	1,8% (1)	0%	0%	8,3% (1)
	Sim	Não recorre	98% (50)	100% (36)	100% (12)	66,7 (2)
		Recorre c/ tratamento	2% (1)	0%	0%	33,3% (1)
DM II	Não	Não recorre	97,8% (87)	100% (50)	100% (26)	84% (11)
		Recorre c/ tratamento	2,2% (2)	0%	0%	15,4 (2)
	Sim	Não recorre	100% (19)	100% (11)	100% (6)	100% (2)
Dislipidemia	Não	Não recorre	98,6% (71)	100% (38)	100% (23)	90,9% (10)
		Recorre c/ tratamento	1,4% (1)	0%	0%	9,1% (1)
	Sim	Não recorre	97,2% (35)	100% (23)	100% (9)	75% (3)
		Recorre c/ tratamento	2,8% (1)	0%	0%	25% (1)
Excesso de peso	Não	Não recorre	97,8% (90)	100% (51)	100% (29)	83,3% 10
		Recorre c/ tratamento	2,2% (2)	0%	0%	16,7% (2)
	Sim	Não recorre	100% (16)	100% (10)	100% (3)	100% (3)
TVP	Não	Não recorre	97,6% (82)	100% (52)	100% (21)	81,8 (9)
		Recorre c/ tratamento	2,4% (2)	0%	0%	18,2% (2)
	Sim	Não recorre	100% 24)	100% (9)	100% (11)	100% (4)
DPOC	Não	Não recorre	98% (97)	100% (56)	100% (28)	86,7% (13)
		Recorre c/ tratamento	2% (2)	0%	0%	13,3% (2)
	Sim	Não recorre	100% (9)	100% (5)	100% (4)	-
Pílula	Não	Não recorre	98,1% (103)	100% (59)	100% (31)	86,7% (13)
		Recorre c/ tratamento	1,9% (2)	0%	0%	13,3% (2)
	Sim	Não recorre	100% (3)	100% (2)	100% (1)	0%

Tabela 4: Comparação de recorrências entre diferentes terapêuticas, tendo em conta a presença de vários fatores de risco.

			A 3 meses			
			Total	Varfarina	DOACs	Irregulares
Doppler	Sem Alterações	Não recorre	97,2% (69)	100% (46)	100% (17)	75% (6)
		Recorre c/ tratamento	2,8% (2)	0%	0%	25% (2)
	Com alterações	Não recorre	100% (26)	100% (10)	100% (10)	100% (6)
Cintigrafia	Sem alterações	Não recorre	95,2% (20)	100% (10)	100% (7)	75% (3)
		Recorre c/ tratamento	4,8% (1)	0%	0%	25% (1)
	Com alterações	Não recorre	98,7% (75)	100% (46)	100% (20)	90% (9)
		Recorre c/ tratamento	1,3% (1)	0%	0%	10% (1)
D-dímeros	Negativos	Não recorre	96,6% (28)	100% (20)	100% (5)	75% (3)
		Recorre c/ tratamento	3,4% (1)	0%	0%	25% (1)
	Positivos	Não recorre	100% (2)	100% (2)	0%	0%
		Recorre c/ tratamento	-	-	-	-

Tabela 5: Comparação de recorrências entre diferentes terapêuticas, tendo os exames complementares de diagnóstico feitos até aos 3 meses

		A 6 meses			
		Total	Varfarina	DOACs	Irregulares
Recorrência	Não recorre	88% (95)	91,8% (56)	84,4% (27)	80% (12)
	Recorre s/ tratamento	3,7% (4)	1,6% (1)	6,3% (2)	6,7% (1)
	Recorre c/ tratamento	8,3% (9)	6,6% (4)	9,4% (3)	13,3% (2)

Tabela 1: Comparação de recorrências entre diferentes terapêuticas entre os 3 e os 6 meses.

			A 6 meses			
			Total	Varfarina	DOACs	Irregulares
Género	Fem	Não recorre	89,7%(61)	100%(40)	78,9%(15)	66,7%(6)
		Recorre s/ tratamento	4,4%(3)	0%(0)	10,5%(2)	11,1%(1)
		Recorre c/ tratamento	5,9%(4)	0%(0)	10,5%(2)	22,2%(2)
	Masc	Não recorre	85% (34)	76,2 (16)	92,3% (12)	100% (6)
		Recorre s/ tratamento	2,5% (1)	4,8% (1)	0%	0%
		Recorre c/ tratamento	12,5% (5)	19% (4)	7,7% (1)	0%
Idade	>= 50 anos	Não recorre	79,3% (23)	92,9% (13)	66,7% (6)	66,7% (4)
		Recorre s/ tratamento	10,3% (3)	0%	22,2% (2)	16,7% (1)
		Recorre c/ tratamento	10,3% (3)	7,1% (1)	11,1% (1)	16,7% (1)
	<50 anos	Não recorre	91,1% (72)	91,5% (43)	91,3% (21)	88,9% (8)
		Recorre s/ tratamento	1,3% (1)	2,1% (1)	0%	0%
		Recorre c/ tratamento	7,6% (6)	6,4% (3)	8,7% (2)	11,1% (1)

Tabela 2: Comparação de recorrências entre diferentes terapêuticas, tendo em conta o género e a idade, entre os 3 e os 6 meses.

			A 6 meses			
			Total	Varfarina	DOACs	Irregulares
Trombofilia	Não	Não recorre	89,5% (85)	91,1% (51)	92,3% (24)	76,9% (10)
		Recorre s/ tratamento	2,1% (2)	1,8% (1)	0%	7,7% (1)
		Recorre c/ tratamento	8,4% (8)	7,1% (4)	7,7% (2)	15,4% (2)
	Sim	Não recorre	76,9% (10)	100% (5)	50% (3)	100% (2)
		Recorre s/ tratamento	15,4% (2)	0%	33,3% (2)	0%
		Recorre c/ tratamento	7,7% (1)	0%	16,7% (1)	0%

Neoplasia Ativa	Não	Não recorre	87,3% (89)	91,4% (53)	82,8% (24)	80% (12)
		Recorre s/ tratamento	3,9% (4)	1,7% (1)	6,9% (2)	6,7% (1)
		Recorre c/ tratamento	8,8% (9)	6,9% (4)	10,3% (3)	13,3% (2)
	Sim	Não recorre	100% (6)	100% (3)	100% (3)	-
Origem TEP	Provocado	Não recorre	89,7% (26)	100% (4)	81,8% (9)	75% (3)
		Recorre s/ tratamento	6,9% (2)	0%	18,2% (2)	0%
		Recorre c/ tratamento	3,4% (1)	0%	0%	25% (1)
	Idiopático	Não recorre	87,3% (69)	89,4% (42)	85,7% (18)	81,8% (9)
		Recorre s/ tratamento	2,5% (2)	2,1% (1)	0%	9,1% (1)
		Recorre c/ tratamento	10,1% (8)	8,5% (4)	14,3% (3)	9,1% (1)

Tabela 3: Comparação de recorrências entre diferentes terapêuticas, tendo em conta a presença de comorbilidades (trombofilia, neoplasia ativa e origem do tromboembolismo) entre os 3 e os 6 meses.

			Total	Varfarina	DOACs	Irregulares
História Familiar	Não	Não recorre	88% (88)	91,2% (52)	86,7% (26)	76,9% (10)
		Recorre s/ tratamento	4% (4)	1,8% (1)	6,7% (2)	7,7% (1)
		Recorre c/ tratamento	8% (8)	7% (4)	6,7% (2)	15,4 % (2)
	Sim	Não recorre	87,5% (7)	100% (4)	50% (1)	100% (2)
		Recorre c/ tratamento	12,5% (1)	0%	50% (1)	0%
HTA	Não	Não recorre	83,9% (47)	91,7% (22)	80% (16)	75% (9)
		Recorre s/ tratamento	7,1% (4)	4,2% (1)	10% (2)	8,3% (1)
		Recorre c/ tratamento	8,9% (5)	4,2% (1)	10% (2)	16,7% (2)
	Sim	Não recorre	92,2% (47)	91,7% (33)	91,7% (11)	100% (3)
		Recorre c/ tratamento	7,8% (4)	8,3% (3)	8,3% (1)	0%
DM 2	Não	Não recorre	85,4% (76)	90% (45)	80,8% (21)	76,9% (10)
		Recorre s/ tratamento	4,5% (4)	2% (1)	7,7% (2)	7,7% (1)
		Recorre c/ tratamento	10,1% (9)	8% (4)	11,5% (3)	15,4% (2)
	Sim	Não recorre	100% (19)	100% (11)	100% (6)	100% (2)
Dislipidémia	Não	Não recorre	88,9% (64)	97,4% (37)	82,6% (19)	72,7% (8)
		Recorre s/ tratamento	4,2% (3)	0%	8,7% (2)	9,1% (1)
		Recorre c/ tratamento	6,9% (5)	2,6% (1)	8,7% (2)	18,2% (2)
	Sim	Não recorre	86,1% (31)	82,6% (19)	88,9% (8)	100% (4)
		Recorre s/ tratamento	2,8% (1)	4,3% (1)	0%	0%

		Recorre c/ tratamento	11,1% (4)	13% (3)	11,1% (1)	0%
Excesso de peso	Não	Não recorre	87% (80)	90,2% (46)	82,8% (24)	83,3% (10)
		Recorre s/ tratamento	4,3% (4)	2% (1)	6,9% (2)	8,3% (1)
		Recorre c/ tratamento	8,7% (8)	7,8% (4)	10,3% (3)	8,3% (1)
	Sim	Não recorre	93,8% (15)	100% (10)	100% (3)	66,7% (2)
		Recorre c/ tratamento	6,3% (1)	0%	0%	33,3% (1)
TVP	Não	Não recorre	94% (79)	94,2% (49)	95,2% (20)	90,9% (10)
		Recorre s/ tratamento	2,4% (2)	1,9% (1)	0%	9,1% (1)
		Recorre c/ tratamento	3,6% (3)	3,8% (2)	4,8% (1)	0%
	Sim	Não recorre	66,7% (16)	77,8% (7)	63,6% (7)	50% (2)
		Recorre s/ tratamento	8,3% (2)	0%	18,2% (2)	0%
		Recorre c/ tratamento	25% (6)	22,2% (2)	18,2% (2)	50% (2)
DPOC	Não	Não recorre	86,9% (86)	91,1% (51)	82,15% (23)	80% (12)
		Recorre s/ tratamento	4% (4)	1,8% (1)	7,1% (2)	6,7% (1)
		Recorre c/ tratamento	9,1% (9)	7,1% (4)	10,7% (3)	13,3% (2)
	Sim	Não recorre	100% (9)	100% (5)	100% (4)	-
Pílula	Não	Não recorre	88,6% (93)	91,5% (54)	87,1% (27)	80% (12)
		Recorre s/ tratamento	2,9% (3)	1,7% (1)	3,2% (1)	6,7% (1)
		Recorre c/ tratamento	8,6% (9)	6,8% (4)	9,7% (3)	13,3% (2)
	Sim	Não recorre	66,7% (2)	100% (2)	0%	-
		Recorre s/ tratamento	33,3% (1)	0%	100% (1)	-

Tabela 4: Comparação de recorrências entre diferentes terapêuticas, tendo em conta a presença de vários fatores de risco, entre os 3 e os 6 meses.

			A 6 meses			
			Total	Varfarina	DOACs	Irregulares
Doppler	Sem Alterações	Não recorre	90,1% (64)	91,3% (42)	94,1% (16)	75% (6)
		Recorre s/ tratamento	2,8% (2)	2,2% (1)	0%	12,5% (1)
		Recorre c/ tratamento	7% (5)	6,5% (3)	5,9% (1)	12,5% (1)
	Com alterações	Não recorre	84,6% (22)	90% (9)	80% (8)	83,3% (5)
		Recorre s/ tratamento	3,8% (1)	0%	10% (1)	0%
		Recorre c/ tratamento	11,5% (3)	10% (1)	10% (1)	16,7% (1)

Cintigrafia	Sem alterações	Não recorre	100% (21)	100% (10)	100% (7)	100% (4)
	Com alterações	Não recorre	85,5% (65)	89,1% (41)	85% (17)	70% (7)
		Recorre s/ tratamento	3,9% (3)	2,2% (1)	5% (1)	10% (1)
		Recorre c/ tratamento	10,5% (8)	8,7% (4)	10% (2)	20% (2)
D-dímeros	Negativos	Não recorre	93,1% (27)	90% (18)	100% (5)	100% (4)
		Recorre s/ tratamento	3,4% (1)	5% (1)	0%	0%
		Recorre c/ tratamento	3,4% (1)	5% (1)	0%	0%
	Positivos	Não recorre	100% (2)	100% (2)	-	-

Tabela 5: Comparação de recorrências entre diferentes terapêuticas, tendo os exames complementares de diagnóstico feitos entre os 3 e os 6 meses.